Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

20 APRIL 2001, 76th YEAR / 20 AVRIL 2001, 76e ANNÉE
No. 16, **2001**, **76**, 117–124
http://www.who.int/wer

Contents

117 Cholera vaccines
124 International Health Regulations

Sommaire

117 Vaccins anticholériques
124 Règlement sanitaire international

WORLD HEALTH ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 230.–

6.500 1.2001
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

Cholera vaccines

WHO position paper

According to its global mandate, WHO has a normative role, and issues a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These position papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; limited vaccination for individual protection, as executed mostly in the private sector, may be a valuable supplement to the national programmes, but is not emphasized in this policy document. The position papers summarize essential background information on the respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context.

Summary and conclusions

Throughout history, the waterborne and highly infectious bacterium *Vibrio cholerae* has caused devastating outbreaks in most parts of the world. The current pandemic is caused by the El Tor biotype of *V. cholerae,* serogroup O1, and started in South-East Asia in 1961. It has subsequently led to outbreaks in numerous countries in Asia, Africa and South America. Since 1992 *V. cholerae* O139, which is a new and more virulent serogroup variant of the El Tor biotype, has spread to many parts of Asia. In spite of simple and widely accessible oral rehydration treatment, small children and the elderly are particularly vulnerable to the extreme dehydration of severe cholera. Case-fatality rates may exceed 20% in affected populations. Globally

Vaccins anticholériques

Note d'information de l'OMS

Conformément à son mandat mondial, l'OMS joue un rôle normatif, et publie une série de notes d'information régulièrement actualisées sur les vaccins et associations vaccinales contre les maladies qui ont un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes d'information portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle; l'utilisation limitée de la vaccination aux fins de protection individuelle, telle qu'elle se pratique essentiellement dans le secteur privé, peut compléter utilement les programmes nationaux, mais n'est pas visée par ce type de document. Les notes d'information résument les informations générales essentielles sur les maladies et vaccins respectifs et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le cadre mondial.

Résumé et conclusions

Tout au long de l'histoire, *Vibrio cholerae*, bactérie très infectieuse transmise par l'eau, a provoqué des épidémies dévastatrices dans la plupart des régions du monde. La pandémie actuelle est due au biovar El Tor de *V. cholerae,* sérogroupe O1, et elle a commencé en 1961 en Asie du Sud-Est. Des flambées sont ensuite apparues dans de nombreux pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud. Depuis 1992, *V. cholerae* O139, nouveau sérogroupe plus virulent du biovar El Tor, s'est répandu dans une grande partie de l'Asie. Malgré la simplicité et la grande accessibilité du traitement par réhydratation orale, les jeunes enfants et les personnes âgées sont particulièrement sensibles à la déshydratation extrême provoquée par un choléra sévère. Le taux de létalité peut dépasser 20% dans les populations atteintes. On estime à

an estimated 120 000 deaths from cholera occur each year.

Although the establishment of adequate personal hygiene, food safety and sanitation are the mainstay of cholera control, in the short term drastic improvements in these fields are difficult to achieve in most cholera-endemic areas. In the meantime, there is an urgent need for efficient vaccines as an additional public health tool for cholera prevention. A parenteral vaccine based on inactivated *V. cholerae* O1 has been available for more than 40 years. The protective efficacy of this vaccine is modest, of short duration, and it does not prevent transmission of the infective agent. This parenteral vaccine has not for many years been recommended by WHO. New cholera vaccines are under development, and 2 oral vaccines are already available internationally. One of these vaccines (WC/rBS) consists of killed whole *V. cholerae* O1 cells in combination with a recombinant B subunit of cholera toxin. This killed vaccine is well tolerated and confers high level (85%-90%) protection for 6 months after the second immunization in all vaccinees aged > 2 years. The level of protection is still about 50% 3 years after immunization in vaccinees who were aged > 5 years at the time of vaccination. The other oral vaccine is a live, attenuated vaccine based on the genetically manipulated *V. cholerae* strain CVD103-HgR. A single dose of this live vaccine conferred good protection (60%-100%) in adult volunteers in the United States challenged 3 months after vaccination, and was also well-tolerated and immunogenic in infants as young as 3 months of age. This vaccine has not yet proved to provide protection in populations living in endemic areas. However, neither of these oral vaccines has demonstrated sustained protection in children < 2 years of age. Although anti-O139 vaccine candidates are now available, their efficacy is not yet documented.

Compared with the parenteral vaccine, the now internationally available oral vaccines represent significant improvements in terms of protective efficacy, duration of protection, safety and ease of administration.

Cholera vaccination of high-risk populations should be done pre-emptively only, in conjunction with other prevention and control measures. High-risk populations may include, but are not limited to, refugees in crowded camps and residents of urban slums.

For vaccination of populations at immediate risk of a cholera epidemic, the WC/rBS vaccine is currently recommended by WHO. In cholera outbreak situations where logistical constraints preclude a 2-dose immunization regimen, the use of single-dose CVD 103-HgR may be recommended.

For immunization of travellers to highly endemic areas, either of the 2 oral vaccines may be used, keeping in mind that protection is obtained 7 days after the single-dose vaccination with CVD 103-HgR and 7 days after the second vaccination with the WC/rBS vaccine.

There is an urgent need for cholera vaccines that are efficient against the different epidemic types of *V. cholerae*, including the O139 strain, and that confer reliable and long-term protection in all age groups, also among children aged < 5 years.

120 000 le nombre des décès imputables chaque année dans le monde à cette maladie.

Bien que l'hygiène personnelle, la salubrité alimentaire et les systèmes d'assainissement soient les piliers de la lutte contre le choléra, il va être difficile d'obtenir à court terme des améliorations considérables à ce niveau dans la plupart des pays d'endémie. Parallèlement, il y a un besoin urgent d'ajouter des vaccins anticholériques efficaces aux outils dont dispose la santé publique pour la prévention de cette maladie. Le vaccin parentéral à base de *V. cholerae* O1 inactivé existe depuis plus de 40 ans. Son effet protecteur est modeste, de faible durée et il n'empêche pas la transmission de l'agent infectieux. L'OMS ne le recommande plus depuis de nombreuses années. De nouveaux vaccins anticholériques sont en cours de développement et 2 vaccins oraux sont déjà disponibles au niveau international. L'un d'eux (WC/rBS) se compose de germes entiers de *V. cholerae* O1 tués associés à une sous-unité B recombinante de toxine cholérique. Bien toléré, ce vaccin confère une protection élevée (85%-90%) pendant 6 mois après la deuxième administration chez tous les sujets vaccinés de > 2 ans. Le niveau de protection reste supérieur à 50% 3 ans après la vaccination lorsque celle-ci est pratiquée chez des sujets de > 5 ans. L'autre vaccin oral est vivant, atténué et fabriqué à partir d'une souche *V. cholerae* CVD103-HgR, obtenue par manipulation génétique. Une dose unique a conféré une bonne protection (60%-100%) chez des adultes américains volontaires lors d'une inoculation d'épreuve 3 mois plus tard. Ce vaccin est également bien toléré et immunogène chez le nourrisson, dès l'âge de 3 mois. Néanmoins, on n'a pas encore établi qu'il pouvait protéger les populations vivant en zone d'endémie. Toutefois, aucun de ces vaccins n'a donné de protection durable chez les enfants de < 2 ans. Bien qu'il existe désormais des vaccins candidats anti-O139, leur efficacité n'a pas encore été documentée.

Background

Public health impact

Throughout history, devastating outbreaks of cholera have resulted in millions of cases and hundreds of thousands of deaths. Altogether 7 cholera pandemics have been re-

Considérations générales

Considérations de santé publique

Tout au long de l'histoire, des épidémies dévastatrices de choléra ont provoqué des millions de cas et des centaines de milliers de décès. On connaît au total 7 pandémies de choléra. La dernière en

corded. The latest one, which is still ongoing, started in Indonesia in 1961, reached the African continent in the 1970s and South America in 1991. By 1994, over 1 million cases and nearly 10 000 deaths had been reported on the American continent. In part owing to surveillance difficulties, but also for fear of economic and societal consequences, the morbidity and mortality caused by *V. cholerae* are likely to be grossly underreported. Globally, an estimated 120 000 deaths are caused by cholera each year. With proper treatment, the case-fatality rate (CFR) should not exceed 1%, but occasionally levels as high as 40% have been reported. During 1996 and 1997, the outbreak in the Americas seemed to decline, but cumulative figures from 1998 again showed an increase, especially in Peru, where the incidence increased from 3 500 to 41 700. In 1999, the reported incidence in South America declined by 86%. On a global basis, from 1997 to 1998 an increase from less than 140 000 to more than 290 000 cases was reported. In 1999, global incidence was about 254 000, and Africa alone accounted for about 81% of the total global number of cases. The same year CFR in Africa reached 4.2%, constituting more than 95% of the world total deaths from cholera. In 2000, multiple outbreaks of cholera were reported in populations inhabiting various islands in Oceania. As the pandemic is still ongoing, the number of countries affected continues to increase.

Humans are the only known natural host for *V. cholerae,* and the disease is spread by faecal contamination of water and food. Thus cholera endemicity and epidemicity are closely linked to poor sanitation. Direct transmission from person to person is considered to be uncommon. Although oral rehydration may be life-saving, it has no effect on the course of the disease or dissemination of the infection.

The economic impact of cholera in terms of reduced production, failing food exports and decreased tourism can be significant. In Peru, during the cholera outbreak in the early 1990s, the losses were estimated at several hundred million dollars in 1 year only. Such serious economic consequences contribute to the common underreporting of cholera cases.

Si on les compare au vaccin parentéral, les vaccins oraux disponibles désormais au niveau international représentent une amélioration significative en termes d'effet protecteur, de durée de la protection, d'innocuité et de facilité d'administration.

La vaccination anticholérique des populations à haut risque ne doit être pratiquée qu'à titre préventif, en association avec d'autres mesures de lutte et de prévention. Entre autres les réfugiés dans des camps surpeuplés et les habitants des bidonvilles font partie de ces populations à haut risque.

Pour la vaccination des populations exposées à un risque immédiat d'épidémie de choléra, l'OMS recommande actuellement le vaccin WC/rBS. En situation de flambée épidémique avec des contraintes logistiques empêchant l'administration de 2 doses, l'utilisation d'une dose unique de CVD 103-HgR pourrait alors être recommandée.

Pour la vaccination des voyageurs se rendant en zone de forte endémie, on peut utiliser l'un ou l'autre des 2 vaccins, en gardant à l'esprit que l'effet protecteur n'est obtenu que 7 jours après l'administration d'une dose unique du vaccin CVD 103-HgR et 7 jours après la deuxième administration du vaccin WC/rBS.

Il y a un besoin urgent de disposer de vaccins anticholériques efficaces contre les différents types épidémiques de V. *cholerae,* y compris la souche O139, et susceptibles de conférer une protection fiable et de longue durée à tous les groupes d'âge et donc aussi aux enfants de < 5 ans.

date, qui se poursuit toujours, a commencé en Indonésie en 1961. Elle a atteint le continent africain dans les années 70 et l'Amérique du Sud en 1991. En 1994, on avait notifié plus d'un million de cas et près de 10 000 morts pour l'ensemble des Amériques. En partie à cause des difficultés de la surveillance, mais également par crainte des conséquences économiques et sociologiques, il est probable qu'il y a une sous-notification importante de la morbidité et la mortalité imputables à *V. cholerae*. On estime que le choléra provoque 120 000 morts chaque année dans le monde. Avec un traitement adéquat, le taux de létalité ne devrait pas dépasser 1%, mais l'on a parfois signalé des taux atteignant 40%. En 1996 et 1997, l'épidémie aux Amériques semblait être sur le déclin, mais les chiffres cumulés de 1998 ont montré une nouvelle augmentation, notamment au Pérou où l'incidence est passée de 3 500 à 41 700. En 1999, l'incidence notifiée en Amérique du Sud a diminué de 86%. Au niveau mondial, le nombre des cas notifiés a augmenté de 1997 à 1998, passant de moins de 140 000 à plus de 290 000. En 1999, l'incidence mondiale était d'environ 254 000, le nombre des cas en Afrique représentant à lui seul 81% de ce total. Cette même année, le taux de létalité atteignait 4,2% en Afrique, ce qui représente 95% des décès dus au choléra dans le monde. En 2000, de multiples flambées ont été signalées dans les populations habitant diverses îles de l'Océanie. Avec la poursuite de la pandémie, le nombre des pays atteints ne cesse d'augmenter.

L'être humain est le seul hôte naturel connu de *V. cholerae*; la maladie se propage par la contamination fécale de l'eau et des aliments. Ainsi, l'endémicité et l'épidémicité du choléra sont étroitement liées à l'insuffisance de l'assainissement. On pense que la transmission d'une personne à l'autre est un phénomène rare. Bien que la réhydratation orale puisse sauver la vie des sujets atteints, elle n'a aucun effet sur l'évolution de la maladie ni sur la dissémination de l'infection.

Le choléra peut avoir des conséquences économiques importantes: diminution de la production, des exportations de nourriture ou du tourisme. On estime qu'au Pérou, l'épidémie du début des années 90 a entraîné des pertes se montant à plusieurs centaines de millions de dollars pour une seule année. De telles répercussions contribuent à la sous-notification courante des cas de choléra.

The pathogen and the disease

V. cholerae is a Gram-negative, rod-shaped, mainly waterborne bacterium carrying a single polar flagellum. Serogrouping is based on the polysaccharides of the somatic (O) antigen. Epidemics have almost invariably been caused by *V. cholerae* of the O1 serogroup. Three serotypes (Ogawa, Inaba and Hikojima) and 2 biotypes of *V. cholerae* (classic and El Tor) are described. The El Tor biotype, originally isolated as an avirulent strain in 1905, has evolved to greater virulence and is responsible for the current pandemic. In 1992, a new serogroup – a genetic derivative of the El Tor biotype – emerged in Bangladesh and caused an extensive epidemic. It has now spread over large parts of Asia and is termed *V. cholerae* O139 "Bengal".

V. cholerae is a non-invasive organism that colonizes the lining epithelium of the gut after penetrating the mucus layer. It affects the small intestine through its secreted choleratoxin (CT) that is composed of 5 receptor binding B subunits surrounding 1 catalytic A subunit. For its toxic action, CT is dependent on a specific receptor, the monosialosyl ganglioside GM_1. Binding of CT increases the intestinal levels of cAMP by increasing the adenylate cyclase activity, and results in secretion of chloride and bicarbonate into the small intestine. As a result, water is drawn from the intravascular and extracellular spaces of the body, and rapidly lost into the gut lumen.

In the majority of cases cholera is characterized by acute, profuse watery diarrhoea of 1 or a few days' duration. In its extreme manifestation, cholera is one of the most rapidly fatal infectious illnesses known. Within 3-4 hours of the onset of symptoms, a previously healthy person may become hypotensive and may die within 6-8 hours. More commonly, fatal cases progress to shock within 6-12 hours with death following in 18 hours to several days. Blood group O is known to be associated with increased vulnerability to severe cholera (cholera gravis).

The diagnosis of cholera is commonly established by isolation of the causative organism from the stools of infected individuals. Agglutination tests with specific antisera are used for diagnostic confirmation.

Mild or moderate dehydration is treated with simple oral rehydration solutions containing salts and glucose. In severe cases, aggressive intravenous rehydration treatment is required. Furthermore, WHO recommends that antibiotics be used in the treatment only of cases of cholera with signs of severe dehydration. Whenever possible the sensitivity of *V. cholerae* to antibiotics should be assessed. Antibiotics are not indicated in the treatment of mild to moderate cholera or for mass prophylaxis. Misguided use of antibiotics has led to the emergence of multiresistant strains, some of which were found to be highly virulent.

Protective immune response

Protective immunity in cholera is mediated mainly, if not exclusively, by antibodies produced locally in the intestinal mucosa and secreted onto the gut mucosal surface. These antibodies are directed against bacterial components including CT, and protect by inhibiting bacterial colonization and multiplication and by blocking toxin action. IgA, IgG and IgM antibodies to cholera antigens have been demonstrated in the intestinal lumen, although in terms of protective immunity intestinal IgA antibodies are the most important ones.

L'agent pathogène et la maladie

V. cholerae est un bacille à Gram négatif, véhiculé par l'eau et doté d'une ciliature polaire monotriche. Le sérogroupage repose sur les polysaccharides de l'antigène somatique (O). Les épidémies ont presque toujours été dues à des *V. cholerae* de sérogroupe O1 exclusivement. Trois sérotypes (Ogawa, Inaba et Hikojima) et 2 biovars de *V. cholerae* (classique et El Tor) ont été décrits. Le biovar El Tor, isolé à l'origine comme une souche non virulente en 1905, a évolué vers une plus grande virulence et il est responsable de la pandémie actuelle. En 1992, un nouveau sérogroupe, dérivant génétiquement du biovar El Tor, est apparu au Bangladesh et a provoqué une épidémie explosive. Il s'est maintenant propagé dans une grande partie de l'Asie et on le nomme *V. cholerae* O139 «Bengal».

V. cholerae est un micro-organisme non invasif qui colonise l'épithélium intestinal après pénétration de la couche muqueuse. Il agit sur l'intestin grêle au moyen de la toxine cholérique (CT) qu'il sécrète et qui se compose de 5 sous-unités B se fixant sur les récepteurs et entourant une sous-unité A catalytique. Son action toxique dépend d'un récepteur spécifique, le monosialosyl ganglioside GM_1. La fixation de la CT accroît la concentration intestinale en AMPc par l'activation de l'adényl-cyclase et aboutit à la sécrétion de chlorures et de bicarbonates dans l'intestin grêle. En conséquence, l'eau est aspirée des espaces intravasculaires et interstitiels de l'organisme et passe rapidement dans la lumière du tube digestif.

Dans la majorité des cas, le choléra se caractérise par une diarrhée aiguë, aqueuse et profuse, durant 1 à quelques journées. Dans ses manifestations extrêmes, il est l'une des maladies infectieuses les plus rapidement mortelles que l'on connaisse. En 3-4 heures après l'apparition des symptômes, une personne auparavant en bonne santé peut présenter une hypotension et mourir dans les 6-8 heures. Plus couramment, les cas mortels évoluent vers le choc en 6-12 heures, la mort survenant entre 18 heures et plusieurs jours plus tard. On sait que le groupe sanguin O s'associe à une plus grande vulnérabilité aux formes graves du choléra.

On pose généralement le diagnostic en isolant l'agent causal à partir des selles des personnes infectées. La confirmation s'obtient à l'aide d'épreuves d'agglutination avec des antisérums spécifiques.

La déshydratation légère à modérée se traite à l'aide d'une simple solution de réhydratation orale contenant des sels et du glucose. Les cas graves requièrent une réhydratation énergique par voie intraveineuse. L'OMS recommande en outre de n'utiliser les antibiotiques que si les malades présentent des signes de déshydratation sévère. Il convient d'évaluer autant que possible la sensibilité de *V. cholerae* aux antibiotiques. Ceux-ci ne sont pas indiqués dans le traitement des cas bénins à modérément graves, ni en prophylaxie de masse. L'utilisation intempestive de ces médicaments a entraîné l'apparition de souches multirésistantes, parmi lesquelles certaines sont extrêmement virulentes.

Réponse immunitaire protectrice

L'immunité protectrice contre le choléra repose principalement, sinon exclusivement, sur les anticorps produits localement dans la muqueuse intestinale et sécrétés à sa surface. Ces anticorps sont dirigés contre certains éléments bactériens, dont CT, et jouent leur rôle protecteur en inhibant la colonisation et la multiplication bactériennes, ainsi qu'en bloquant l'action de la toxine. On a trouvé dans la lumière de l'intestin des IgA, IgG et IgM contre les antigènes cholériques, bien qu'en terme d'immunité intestinale protectrice, les anticorps IgA soient les plus importants.

Protective antitoxic antibodies in the gut are specific for the B subunit of CT and prevent clinical manifestations by complement independent blocking of toxin binding to epithelial GM_1 ganglioside receptors. Furthermore, growth inhibition may result from antibodies binding to the bacteria and interfering with bacterial motility or with the specific process of bacterial adherence to the epithelium.

Antibodies against several *V. cholerae* antigens including the somatic O antigens are found in the sera of patients recovering from cholera, or as a result of vaccination. Especially the O-group specific antibodies show a complement dependent vibriocidal activity. Peaking 8-10 days after onset of clinical illness, the level of anti-O antibodies decreases to baseline 2-7 months later. Although not directly protective, the serum vibriocidal response correlates with resistance to infection.

Following natural infection, the early systemic response to somatic antigens is of the IgM class. Subsequent challenges by either natural or vaccine antigens tend to induce a switch to IgG class antibodies. Circulating anti-CT antibodies may also confer short protection, albeit not at the relatively low level induced by natural infection. Adding the B subunit of CT to an oral vaccine stimulates mucosal formation of intestinal IgA antitoxin and contributes to protection for up to 9 months after vaccination. Also, addition of the B subunit results in short-term (3 months) cross-protection against diarrhoea caused by enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) that produce heat-labile enterotoxin which resembles CT antigenically and pharmacologically. No protection is provided against ETEC strains that produce only heat-stable enterotoxin.

The justification for vaccine control

Cholera is considered responsible for at least 120 000 deaths annually. Whereas the aim of effective cholera control is to reduce the CFR to below 1%, in 1997 this figure reached the global average of 4.3%, and in a few African countries rates exceeding 20% were recorded. From 1997 to 1998, the total number of cases reported to WHO doubled, reaching more than 290 000, mainly due to increased epidemic activity in parts of Africa and in Peru. Globally, the number of cases remains high. Apparently, compared to the O1 serogroup, the new strain of *V. cholerae* designated O139 "Bengal" has the same capacity for survival in water. It is still confined to some countries in South and South-East Asia.

Wars and political unrest, climatic changes and natural catastrophes, increased human migration and large numbers of people crowded under poor sanitary conditions have always favoured the spread of epidemics such as cholera. Unfortunately, such conditions are still prevailing in many parts of the world. On the other hand, the 40-year history of the current pandemic shows that in areas of poor hygiene cholera may spread rapidly, even without artificial or natural catastrophes. An increasing number of geographical areas are becoming endemic for cholera, reflecting a failure of socioeconomic infrastructure and difficulties in implementation of control measures. Nearly 120 countries have reported indigenous cases of cholera since 1991; almost half of them have reported cases for at least 5 out of the past 8 years.

Les anticorps antitoxiques dans l'intestin sont spécifiques de la sous-unité B de CT et empêchent les manifestations cliniques par un blocage indépendant du complément au niveau de la fixation de la toxine aux récepteurs gangliosides GM_1 épithéliaux. De plus, l'inhibition de la croissance pourrait résulter de la fixation des anticorps sur les bactéries et de leur interférence avec sa mobilité ou avec des processus spécifiques d'adhérence à l'épithélium.

On trouve dans le sérum des sujets vaccinés ou des patients en voie de rétablissement des anticorps dirigés contre plusieurs antigènes de *V. cholerae*, notamment les antigènes somatiques O. Les anticorps spécifiques du groupe O en particulier montrent une activité vibriocide dépendante du complément. Atteignant un pic 8-10 jours après l'apparition des symptômes cliniques, la concentration en anticorps anti-O diminue ensuite pour revenir à la valeur de base entre 2 et 7 mois plus tard. Bien qu'elle n'ait pas une action protectrice directe, la réaction vibriocide du sérum est en corrélation avec la résistance à l'infection.

A la suite de l'infection naturelle, la réaction systémique précoce aux antigènes somatiques fait appel aux IgM. Des épreuves virulentes ultérieures, par des antigènes naturels ou vaccinaux, tendent à induire un passage aux IgG. Les anticorps anti-CT dans la circulation confèrent également une protection de courte durée, mais pas aux concentrations relativement faibles induites par l'infection naturelle. L'addition de la sous-unité B de CT à un vaccin oral stimule la formation dans la muqueuse d'IgA intestinales antitoxiniques et contribue à assurer une protection pouvant se prolonger pendant 9 mois. Elle permet également une protection croisée de courte durée (3 mois) contre les diarrhées provoquées par *Escherichia coli* entérotoxinogène (ETEC) qui produit une toxine thermolabile ressemblant à CT du point de vue antigénique et pharmacologique. Il n'y a pas de protection contre les souches d'ETEC qui ne produisent que des entérotoxines thermostables.

Raison d'être de la vaccination

On attribue au choléra au moins 120 000 décès par an. Alors que, dans le cadre d'une lutte efficace, l'objectif doit être de ramener le taux de létalité en dessous de 1%, la moyenne mondiale s'est située en 1997 à 4,3% et l'on a enregistré des chiffres supérieurs à 20% dans quelques pays d'Afrique. De 1997 à 1998, le nombre total des cas notifiés à l'OMS a doublé et atteint plus de 290 000, principalement à cause de l'accroissement de l'activité épidémique dans certaines régions d'Afrique et au Pérou. Le nombre de cas reste élevé à l'échelle mondiale. Apparemment, la nouvelle souche de *V. cholerae*, désignée sous le nom de O139 «Bengal», a la même aptitude que le sérogroupe O1 à la survie dans l'eau. Pour l'instant, elle se limite encore à certains pays de l'Asie du Sud et du Sud-Est.

Les conflits et les troubles politiques, les modifications climatiques et les catastrophes naturelles, l'accroissement des migrations et l'entassement de populations nombreuses dans de mauvaises conditions sanitaires ont toujours favorisé la propagation d'épidémies comme le choléra. Malheureusement, ces situations continuent de prévaloir dans de nombreuses régions du monde. D'un autre côté, la pandémie actuelle montre depuis 40 ans que, dans les régions où les conditions d'hygiène ne sont pas satisfaisantes, le choléra peut se propager rapidement, même sans catastrophes d'origine naturelle ou humaine. L'endémie de choléra s'installe dans un nombre croissant de zones géographiques, démontrant l'échec des infrastructures socio-économiques et les difficultés à mettre en œuvre les mesures de lutte. Depuis 1991, près de 120 pays ont notifié des cas indigènes; près de la moitié d'entre eux en ont notifié pour au moins 5 des 8 dernières années.

Cholera vaccine candidates

Parenteral vaccine

Until recently, the only available cholera vaccines were made from phenol-killed whole cells of *V. cholerae*, administered in 2 doses, 2 weeks apart. Unfortunately, the protective efficacy of such vaccines against severe dehydration reaches only about 50%, duration of protection hardly exceeds 6 months, and they do not prevent transmission of the infectious agent.

Since WHO requirements for the production and control of the killed whole-cell parenteral cholera vaccines may not be relevant to the production and control of the new generation of cholera vaccines, and since such a vaccine is not recommended for general public health use even though it is still produced in some countries, the WHO Expert Committee on Biological Standardization decided to discontinue these requirements in 1999.

Currently there is no internationally accepted method for measuring the potencies of the new vaccines that guarantees that they will elicit protective immunity in the target population.

Oral vaccines

The killed WC/rBS vaccine

A vaccine consisting of killed whole-cell *V. cholerae* O1 in combination with a recombinant B-subunit of cholera toxin (WC/rBS) has been marketed since the early 1990s. Given orally according to a 2-dose schedule, this vaccine has been shown to be safe even in pregnancy and during breastfeeding. In a field trial in Bangladesh, 3 doses of the WC/rBS vaccine resulted in 85% and 50% protection when assessed after 6 months and 3 years, respectively, in all age groups including children aged < 5 years. Protection in children 2-5 years of age declined rapidly after the first 6 months of follow-up, and disappeared entirely during the third year after vaccination. In a more recent field trial in Peru involving military recruits, 2 doses of the WC/rBS vaccine given 1-2 weeks apart induced initial protection in 86% of the vaccinees. Importantly, the latter results were achieved in a previously unexposed population of individuals who were almost exclusively of blood group O. On average, the vaccine confers 50%-60% protection for at least 3 years. Based on dose-response studies, the recommended schedule is now 2 doses, 10-14 days apart.

During the first 3 months following vaccination, WC/rBS is about 60% efficacious against enterotoxigenic *E. coli* (ETEC), and in 1995 the indication for its use was extended to ETEC. Data are not available on simultaneous immunization of WC/rBS with other vaccines. There is, however, no theoretical risk prohibiting simultaneous administration.

The only reported adverse effect of WC/rBS vaccination is occasional mild gastrointestinal disturbances. Except for possible hypersensitivity to any of the components, no contraindications are known for this vaccine. It is well tolerated by HIV-positive individuals.

WC/rBS is currently licensed in Argentina, Guatemala, El Salvador, Estonia, Honduras, Madagascar, Nicaragua, Norway, Peru and Sweden.

Vaccins candidats anticholériques

Vaccin parentéral

Jusqu'à une époque récente, les seuls vaccins disponibles étaient fabriqués à partir de germes entiers de *V. cholerae* inactivés par le phénol. Deux doses étaient administrées à 2 semaines d'intervalle. Malheureusement, la protection conférée par ces vaccins contre la déshydratation sévère n'est que d'environ 50% et sa durée ne dépasse guère 6 mois. De plus ils n'empêchent pas la transmission de l'agent infectieux.

Comme, d'une part, les normes de l'OMS pour la production et le contrôle des vaccins anticholériques parentéraux à base de germes entiers pourraient ne plus être de mise pour la production et le contrôle de la nouvelle génération de vaccins et que, d'autre part, ce vaccin n'est plus recommandé pour une utilisation générale en santé publique, bien que certains pays continuent à le produire, le Comité OMS d'experts de la standardisation biologique a décidé d'abroger ces normes en 1999.

Il n'y a pas actuellement de méthode acceptée au niveau international pour mesurer l'activité des nouveaux vaccins et garantir qu'ils suscitent bien une immunité protectrice dans la population ciblée.

Vaccins oraux

Le vaccin WC/rBS inactivé

Un vaccin constitué de germes entiers tués de *V. cholerae* O1 associés à une sous-unité B recombinante de la toxine cholérique (WC/rBS) a été commercialisé depuis le début des années 90. Administré oralement en suivant un protocole de 2 doses, ce vaccin a fait la preuve de son innocuité, même chez des femmes enceintes ou pendant l'allaitement. Au cours d'un essai sur le terrain au Bangladesh, l'administration de 3 doses a conféré une protection de 85% et 50% dans tous les groupes d'âge, même chez l'enfant de < 5 ans, lors des évaluations réalisées 6 mois et 3 ans plus tard respectivement. Chez l'enfant entre 2 et 5 ans, la protection diminue rapidement après les 6 premiers mois de suivi et disparaît complètement au cours de la troisième année suivant la vaccination. Dans un essai plus récent sur le terrain au Pérou sur des recrues de l'armée, 2 doses administrées à 1-2 semaines d'intervalle ont induit une protection initiale pour 86% des sujets vaccinés. Il est important de noter que, dans ce cas, ces résultats ont été obtenus chez des individus jamais exposés à la maladie auparavant et appartenant presque exclusivement au groupe sanguin O. En moyenne, la protection conférée par le vaccin pendant au moins 3 ans se situe entre 50% et 60%. En fonction des études dose-réponse, la posologie recommandée est actuellement de 2 doses administrées à 10-14 jours d'intervalle.

Au cours des 3 mois suivant la vaccination, WC/rBS a une efficacité d'environ 60% contre *E. coli* entérotoxinogène (ETEC) et, en 1995, on a inclus cet agent pathogène dans ses indications. Aucune donnée n'est disponible sur la vaccination simultanée par WC/rBS et d'autres vaccins. Cependant, il n'y a en théorie aucun risque interdisant une administration simultanée.

De légers troubles gastro-intestinaux occasionnels sont les seuls effets indésirables qu'on ait rapportés. Mis à part une éventuelle hypersensibilité à l'un des composants, ce vaccin n'a donc aucune contre-indication. Il est bien toléré chez les personnes séropositives pour le VIH.

WC/rBS est actuellement homologué en Argentine, Guatemala, El Salvador, Estonie, Honduras, Madagascar, Nicaragua, Norvège, Pérou et Suède.

By technology transfer, a simplified version of the killed whole-cell vaccine (without the B-subunit) has been locally produced, tested and licensed in Viet Nam. Two oral doses resulted in 66% protective efficacy during a local cholera outbreak that occurred 8-10 months after vaccination. Importantly, among children aged 1-5 years the protective efficacy was 68% during the same outbreak. Since 1997, in an area of Viet Nam endemic for cholera, a second-generation bivalent vaccine, containing the serogroup O139 in addition to O1, is being tested in a large-scale randomized, double-blind, placebo-controlled effectiveness trial.

The live, attenuated CVD 103-HgR vaccine

A live, attenuated oral cholera vaccine containing the genetically manipulated classical *V. cholerae* strain CVD 103-HgR has been available since 1994. Extensive trials in a number of countries in Africa, Asia and Latin America have established the safety and immunogenicity of this single-dose vaccine, even in HIV-infected individuals. Experimental challenge studies in volunteers demonstrated protection as early as 1 week after vaccination. A high level of protection (> 90%) was conferred against moderate and severe cholera caused by challenge with *V. cholerae* O1 of either El Tor or classical biotype. The overall protective effect against El Tor cholera of any severity (i.e. including mild cases) was 80%.

As with the WC/rBS vaccine, individuals of blood group O seroconverted at the same rate as did other vaccinees. However, in some clinical trials with CVD 103-HgR the geometric mean titre among subjects of blood group O was significantly higher than the corresponding level of non-O individuals. Protection lasts for at least 6 months; data beyond that time are not available so far.

In a randomized placebo-controlled field trial in Indonesia a single dose of CVD 103-HgR conferred 60% protection during the first 6 months after vaccination, but only 24% protection during the first year. The very low numbers of cases encountered during the first year (compared to the number expected in the trial area) make the estimates of protection imprecise. The single dose of CVD 103-HgR did not confer significant long-term protection during the 4 years of observation.

It is not yet established whether this vaccine confers any protection in children aged < 2 years, although it has been shown to be well-tolerated and immunogenic in infants as young as 3 months of age. Like the WC/rBS vaccine, CVD 103-HgR would not be expected to confer protection against *V. cholerae* O139.

When CVD 103-HgR was given in combination with the live, oral typhoid vaccine Ty21a, no mutual interference was observed.

Except for transient mild diarrhoea in about 2% of the vaccines, single cases of nausea and abdominal cramps, adverse reactions to the vaccine are not reported. There are no contraindications for the use of CVD 103-HgR other than possible hypersensitivity to any of its components.

Since controlled studies have not been conducted with pregnant women, they should be immunized with the CVD 103-HgR only if there is a high risk of contracting cholera and if no adequate therapy or inactivated cholera vaccine is available.

Grâce à des transferts de technologie, une version simplifiée du vaccin à germes entiers tués (sans la sous-unité B) a été localement produite, testée et homologuée au Viet Nam. L'administration orale de 2 doses a donné une protection de 66% au cours d'une flambée locale de choléra survenue 8-10 mois après la vaccination. Il est important de noter que l'efficacité protectrice a été de 68% pour les enfants âgés de 1-5 ans au cours de cette même flambée. Dans une région d'endémie du Viet Nam, on teste depuis 1997 un vaccin bivalent de deuxième génération, renfermant le sérogroupe O139 en plus du groupe O1, dans le cadre d'un essai d'efficacité de grande ampleur, randomisé, contre placebo et en double aveugle.

Le vaccin CVD 103-HgR vivant atténué

On dispose depuis 1994 d'un vaccin anticholérique oral vivant atténué, renfermant la souche classique *V. cholerae* CVD 103-HgR obtenue par manipulation génétique. Des essais complets dans un certain nombre de pays d'Afrique, d'Amérique latine et d'Asie ont établi l'innocuité et l'immunogénicité d'une dose unique, même chez des sujets infectés par le VIH. Les épreuves virulentes effectuées sur des volontaires ont démontré que l'effet protecteur s'exerçait dès le septième jour après la vaccination. Ce vaccin confère un niveau élevé de protection (> 90%) contre le choléra modéré à sévère induit lors d'épreuves virulentes avec les biovars El Tor ou classique de *V. cholerae* O1. L'effet protecteur général contre le choléra El Tor, quelle qu'en soit la gravité (donc en incluant les cas bénins) est de 80%.

Comme pour le vaccin WC/rBS, on a obtenu chez les sujets du groupe sanguin O le même taux de séroconversion que pour les autres sujets vaccinés. Cependant, dans certains essais cliniques du CVD 103-HgR, la moyenne géométrique du titre obtenu chez les sujets du groupe O était significativement plus élevée que pour les autres. La protection dure au moins 6 mois, mais on ne dispose pas pour l'instant de données pour une période plus longue.

Dans un essai randomisé contre placebo sur le terrain en Indonésie, une dose unique de CVD 103-HgR a conféré une protection de 60% au cours des 6 mois suivant la vaccination, mais de 24% seulement pour la première année. Le nombre très faible de cas observés au cours de la première année (en comparaison du nombre attendu dans la zone de l'essai) rend imprécise l'estimation de la protection. L'administration d'une dose unique de CVD 103-HgR n'a pas conféré de protection significative à long terme au cours des 4 années d'observation.

On n'a pas encore établi si ce vaccin conférait une protection aux enfants de < 2 ans, bien qu'il ait été démontré qu'il est bien toléré et immunogène chez les nourrissons dès l'âge de 3 mois. Comme pour le vaccin WC/rBS, on ne s'attend pas à ce que le CVD 103-HgR assure une protection contre *V. cholerae* O139.

On n'a pas observé d'interférence entre le CVD 103-HgR et le vaccin vivant oral Ty21a contre la typhoïde lorsque les deux ont été administrés en association.

Mis à part des diarrhées passagères bénignes chez environ 2% des sujets vaccinés et quelques cas de nausées et de crampes abdominales, aucun effet indésirable n'a été signalé. Il n'y a pas de contre-indications à l'utilisation du vaccin CVD 103-HgR, sauf hypersensibilité éventuelle à l'un des composants.

Comme aucune étude contrôlée n'a encore été réalisée sur les femmes enceintes, on ne doit les vacciner avec le CVD 103-HgR que si elles courent un risque élevé de contracter le choléra et si l'on ne dispose pas de traitements ou du vaccin anticholérique inactivé.

The vaccine is currently licensed in Argentina, Canada, Colombia, Finland, Guatemala, Peru, the Philippines, Sri Lanka, Switzerland and Venezuela.

WHO position on cholera vaccines[1]

Both the WC/rBS and CVD 103-HgR vaccines have proved to be safe and without significant adverse effects. Compared to the old parenteral vaccine, the more recent oral vaccines provide better and more long-lasting protection against cholera. However, insufficient protection in children aged < 2 years exclude these vaccines from use in national infant immunization programmes.

The main indication for vaccination against cholera is protection of the population at risk in endemic areas. For cost-effectiveness reasons, cholera vaccine should be considered only for pre-emptive use, not reactively as a method of containing an outbreak once it has started. Vaccination to prevent cholera outbreaks should be undertaken only in concert with other prevention and control measures currently recommended by WHO. In emergency situations, high-risk populations such as refugees in primitive camps and urban slum residents should be immunized.

Intervention studies should be performed to establish the role cholera vaccination can play in cholera control programmes.

Owing to its low efficacy and short duration of protection, use of the old parenteral vaccine is not recommended.

Among the new-generation cholera vaccines, convincing protection in field situations has been demonstrated only with the WC/rBS vaccine. Thus, the WC/rBS vaccine should be considered in populations believed to be at imminent risk of a cholera epidemic. Nevertheless, there are instances where during the disruption caused by epidemic cholera, the logistics of administering 2 doses separated by more than 1 week may be difficult to achieve. In such instances, the use of CVD 103-HgR may be recommended once its efficacy has been demonstrated in endemic areas.

Both the WC/rBS and the CVD 103-HgR vaccines may be recommended for travellers to high-risk regions. When rapid protection is important, the CVD 103-HgR vaccine should be preferred as it induces protection already 7 days after a single dose. The WC/rBS vaccine is given in 2 doses separated by at least 1 week, and protection is obtained 1 week after the second immunization.

The currently available oral vaccines against cholera represent encouraging developments, but further improvements are mandatory in order to protect those in greatest need against the full range of epidemic *V. cholerae* strains. ■

[1] For the general WHO position on new vaccines, please refer to No. 32, 2000, p. 263.

Le vaccin est actuellement homologué en Argentine, Canada, Colombie, Finlande, Guatemala, Pérou, Philippines, Sri Lanka, Suisse et Venezuela.

Position de l'OMS sur les vaccins anticholériques[1]

Les deux vaccins, WC/rBS et CVD 103-HgR, ont fait la preuve de leur innocuité et de l'absence d'effets indésirables importants. Comparés à l'ancien vaccin parentéral, ils assurent une protection meilleure et plus longue contre le choléra. Toutefois, l'insuffisance de la protection chez l'enfant de < 2 ans exclut leur utilisation dans les programmes nationaux de vaccination infantile.

La protection des populations à risque dans les zones d'endémie constitue la principale indication de la vaccination anticholérique. Pour des raisons de coût et d'efficacité, elle ne sera envisagée que dans un cadre préventif et non en réaction à l'apparition d'une flambée épidémique pour tenter de la maîtriser. Elle devra s'accompagner en outre des autres mesures de prévention et de lutte préconisées actuellement par l'OMS. Il convient de vacciner les populations à haut risque en situation d'urgence, comme les réfugiés placés dans des camps plus ou moins organisés ou les habitants des bidonvilles.

Il convient de procéder à des études d'intervention pour établir le rôle que la vaccination anticholérique peut jouer dans les programmes de lutte.

En raison de sa faible efficacité et de la brièveté de la protection conférée, l'usage de l'ancien vaccin parentéral n'est pas recommandé.

Parmi les vaccins anticholériques de nouvelle génération, seul le vaccin WC/rBS a donné une preuve convaincante de sa capacité à assurer une protection sur le terrain. C'est ce vaccin qui sera donc envisagé pour les populations que l'on estime exposées à un risque imminent d'épidémie de choléra. Néanmoins, il y a des cas où les perturbations entraînées par ces épidémies rendent difficile la mise en place de la logistique nécessaire pour administrer 2 doses à plus de 1 semaine d'intervalle. On pourra alors recommander l'utilisation du CVD 103-HgR lorsque celui-ci aura fait la preuve de son efficacité en zone d'endémie.

Pour les voyageurs se rendant dans des régions à haut risque, on peut aussi bien recommander le WC/rBS que le CVD 103-HgR. Lorsqu'il est important de protéger rapidement le sujet, on préférera le vaccin CVD 103-HgR dans la mesure où la protection est déjà acquise 7 jours après l'administration d'une seule dose. La vaccination par le WC/rBS requiert en effet 2 doses séparées par un intervalle d'au moins 1 semaine et le sujet n'est protégé que 1 semaine après l'administration de la deuxième dose.

Les vaccins anticholériques actuellement disponibles représentent des progrès encourageants, mais de nouvelles améliorations sont indispensables pour assure une protection contre la gamme complète des souches épidémiques de *V. cholerae* pour ceux qui en ont le plus besoin. ■

[1] Pour la position générale de l'OMS concernant les nouveaux vaccins, prière de consulter le N° 32, 2000, p. 263.

INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

Notifications of diseases received from 13 to 19 April 2001 / Notifications de maladies reçues du 13 au 19 avril 2001

Cholera / Choléra

	Cases / Deaths Cas / Décès	
Africa / Afrique		
South Africa / Afrique du Sud	28.III-16.IV	
.....	7 967	18